

Toni Valković

HITNA STANJA U HEMATOLOGIJI

E-skripta

Prvo izdanje

medri

Rijeka, 2016.

Medicinski fakultet Rijeka

Izdavač:

**Medicinski fakultet Rijeka
Sveučilište u Rijeci**

Autor:

prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Recenzenti:

prof. dr. sc. Radovan Vrhovac, dr. med.

izv. prof. dr. sc. Antica Načinović-Duletić, dr. med.

Lektor:

Tanja Marčan, prof.

Izdanje Sveučilišta u Rijeci

KLASA: 602-09/16-01/05

URBROJ: 2170-57-03-16-2

Rijeka, 07.09.2016.

ISBN: 978-953-7957-54-4

SADRŽAJ

1. SINDROM LIZE TUMORA	4
2. HIPERKALCEMIJSKI SINDROM	5
3. NEUTROPENIJSKA VRUĆICA	7
4. SEPSA I SEPTIČKI ŠOK.....	9
5. DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA	11
6. TROMBOTIČKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA	13
7. HIPERVISKOZNI SINDROM I LEUKOSTAZA.....	14
8. KOMPRESIJA KRALJEŽNIČKE MOŽDINE I PARAPAREZA.....	16
9. KRIZA U ANEMIJI SRPASTIH STANICA	17
10. HEPARINOM INDUCIRANA TROMBOCITOPENIJA	18
11. PREDOZIRANJE HEPARINOM	19
12. PREDOZIRANJE VARFARINOM	20
POPIS LITERATURE	21

1. SINDROM LIZE TUMORA

Definicija

Sindrom lize tumora je metaboličko hitno stanje u hematološkoj bolesti koje nastaje uslijed naglog raspada velikog broja tumorskih stanica pri čemu nastaje hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija i hiperurikemija. Razvija se nakon primjene terapije (3-7 dana) kod kemosenzitivnih tumora, a može izazvati teške, po život opasne metaboličke promjene.

Etiopatogeneza

Sindrom lize tumora nastaje najčešće nekoliko dana nakon primjene nekog od oblika liječenja hematološke zloćudne bolesti (kemoterapija, radioterapija, „ciljana“ terapija, glukokortikoidi). Naglo uništenje velikog broja zloćudnih stanica dovodi do oslobađanja unutarstaničnih iona i različitih proizvoda razgradnje stanica koji se oslobađaju u cirkulaciju te rezultiraju metaboličkim i elektrolitskim poremećajima. Sindrom se najčešće javlja u akutnim leukemijama i agresivnim limfomima (npr. Burkittov limfom), ali se mogu javiti i u drugih hematoloških tumora s velikom tumorskom masom.

Simptomi i znaci

Klinički se sindrom lize tumora manifestira pojavom akutnog bubrežnog zatajenja (porast razine kreatinina za 1,5 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti), srčanih aritmija, epileptičkih napadaja i metaboličke acidoze.

Dijagnostički postupci

Laboratorijski je u krvi prisutno značajno uvećanje urične (mokraćne) kiseline, kalija, fosfora, ureje i kreatinina te smanjenje serumskog kalcija. Također se smanjuje diureza bolesnika zbog razvoja akutnog bubrežnog zatajenja (oligurija/anurija), a može nastati i opstruktivna uropatija izazvana začepljenjem bubrežnih tubula kristalima. Sindrom se može dodatno komplicirati infektivnim i trombotskim događajima.

Liječenje

Temelji liječenja su: obilna **parenteralna hidracija, alkalizacija urina** (pH 6,5-7,0) koja poboljšava izlučivanje mokraćne kiseline, **primjena inhibitora ksantin oksidaze (alopurinol), regulacija hiperkalemije (infuzije glukoze s inzulinom, vezači kalija i drugo), hiperfosfatemije (vezači fosfora) i hipokalcemije te često i hemodijaliza.**

Vrlo je važno poduzeti preventivne mjere prije samog davanja kemoterapije (poticanje obilne hidracije, alkalizacija mokraće, primjena inhibitora ksantin oksidaze).

Prognoza

Prognoza ovisi o ranom prepoznavanju sindroma, posebno u visoko rizičnih bolesnika, te pravovremenom pružanju simptomatske terapije, eventualno i hemodijalize. Mortalitet je vrlo visok u bolesnika u kojih nastupi teško akutno bubrežno zatajenje.

2. HIPERKALCEMIJSKI SINDROM

Definicija

Hiperkalcemijski sindrom je metabolička komplikacija zloćudne hematološke bolesti koja nastaje zbog trajno visokih koncentracija kalcija u serumu što dovodi do poremećaja brojnih organskih sustava. Ovaj poremećaj postaje hitnoća kada vrijednost ukupnog kalcija u krvi premaši 3 mmol/L

Etiopatogeneza

Hiperkalcemija najčešće nastaje u bolesnika s multiplim mijelomom, agresivnim ne-Hodgkinovim limfomima te znatno rjeđe u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji.

Osim samog učinka tumora na razaranje kostiju i oslobađanje kalcija iz njih, uzrok hiperkalcemije u navedenim zloćudnim tumorima može biti paraneoplastičko lučenje parathormonu-sličnog peptida, 1,25-hidroksikalciferola te drugih citokina (TNF-alfa, TGF, različiti interleukini i prostaglandini) koji povećavaju resorpciju kosti posredovanu osteoklastima, povećavaju apsorpciju kalcija iz crijeva, smanjuju izlučivanje kalcija putem bubrega, što sve vodi k povišenju kalcija u krvi.

Simptomi i znaci

Simptomi hiperkalcemijskog sindroma su nespecifični te međusobno isprepleteni, a uključuju: opću slabost, gubitak teka, mučninu, povraćanje, bolove u trbuhu, gubitak tjelesne težine, opstipaciju, poliuriju, polidipsiju, dehidraciju, moguće stvaranje bubrežnih kamenaca, srčane aritmije, hipertenziju, neuropsihijatrijske simptome- depresiju, letargiju, poremećaje svijesti sve do kome.

Dijagnostički postupci

Potrebno je odrediti ukupni i ionizirani kalcij u serumu čije su vrijednosti povišene. Najčešće se određuje ukupni kalcij čija normalna vrijednost u plazmi iznosi 2,12-2,65 mmol/l.

Hiperkalcemija može biti prikrivena hipoproteinemijom (hipoalbuminemijom) te ukoliko u bolesnika postoji hipoalbuminemija razina izmjerenog ioniziranog kalcija treba matematički korigirati prema posebnoj formuli.

Parametri bubrežne funkcije često su povišeni.

Na EKG zapisu se ponekad može utvrditi skraćenje QT intervala.

Rentgenske slike skeleta (posebno ako je prisutna koštana bol) često otkrivaju destrukciju kosti.

Liječenje

Hitno je potrebno obilno **hidrirati bolesnika 0,9% fiziološkom otopinom** (4-6 l/24h) uz **primjenu diuretika** (fursemid) ovisno o diurezi, kardijalnom statusu i centralnom venskom tlaku. Osnovu liječenja čine **bisfosfonati** (obično jednokratna primjena pamidronata 30-90 mg ili zolendronske kiseline 4 mg vodeći računa o bubrežnoj funkciji) koji suprimiraju aktivnost osteoklasta (Tablica 1). Obično se primjenjuju i **glukokortikoidi** (npr. prednizon 60 mg/dan). Danas se u svijetu koriste i kalcitonin, RANKL inhibitori (denosumab).

TABLICA 1. Doziranje pamidronata

(modificirano prema: *Prowan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J: Oxford Handbook of Clinical Haematology, Oxford University Press. Second Edition, 2006; str. 509*)

Vrijednost ukupnog kalcija u seumu (mmol/L)	Doza pamidronata (mg)
3,0-3,5	30-60
3,5-4,0	60-90
>4,0	90

Prognoza

Ukoliko se na vrijeme prepozna i započne liječenje, hiperkalcemiju se obično može uspješno korigirati. Prognoza samih bolesnika je ovisna o stanju osnovne bolesti i njenom odgovoru na terapiju.

3. NEUTROPENIJSKA VRUĆICA

Definicija

U svakodnevnoj kliničkoj praksi neutropenijska vrućica (NV) predstavlja stanje s povišenom tjelesnom temperaturom $\geq 38^{\circ}\text{C}$ te brojem neutrofila $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ (ili ako je broj neutrofila $\leq 1 \times 10^9/\text{L}$, ali se očekuje njihov daljnji pad na $0,5 \times 10^9/\text{L}$ u slijedeća 24-48 h). Ukoliko je tjelesna temperatura i niža od 38°C , ali ako postoje simptomi i znakovi općeg infektivnog sindroma, hemodinamske nestabilnosti ili upale nekog organa, tekođer, treba postupiti prema postupniku za NV.

Ovo stanje predstavlja hitnoću u hematologiji jer, ukoliko se ne liječi odmah i bez odlaganja, povećava se mogućnost razvoja septičkog šoka sa svim svojim posljedicama, kao i razvoja teških te kompliciranih infekcija različitih sijela.

Etiopatogeneza

NV se najčešće javlja u bolesnika koji su nedavno liječeni mijelosupresivnim kemoterapijskim protokolima. Citotoksični lijekovi izravno djeluju na koštanu srž te dovode do supresije granulocitne loze na razini progenitorskih stanica koštane srži, oštećujući izravno njihovu DNA. To se konačno očituje padom broja neutrofila te sklonošću nastanka infekcije i sepse (neutropenična sepsa) u ovih bolesnika. Osim citostatika, neutropeniju mogu uzrokovati i „ciljani“ lijekovi i radioterapija. Ponekad i sama bolest koštane srži (npr. akutna leukemija) može dovesti do izrazite neutropenije i NV. Poznato je da sklonost nastanku infekcija značajno raste kada je broj neutrofila u krvi $\leq 1 \times 10^9/\text{L}$, a posebno je velika kada je taj broj $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$.

NV mogu izazvati Gram + ili Gram – negativne bakterije, ali i svi drugi mikroorganizmi, kao npr. virusni ili gljivični uzročnici. Često mikrobiološki uzrok NV ostaje neotkriven.

Simptomi i znaci

Bolesnici s NV obično imaju izražene opće upalne simptome uz simptome zahvaćenih organa (npr. pluća, crijeva, mokraćni putevi, koža i drugi), a u nekih povišena tjelesna temperatura može biti jedini znak bolesti. Nerijetko se javljaju zimica i tresavica što pobuđuje sumnju na bakterijemiju. U starijih bolesnika i bolesnika na imunosupresivnoj terapiji (glukokortikoidi) može izostati značajno povišenje tjelesne temperature. U manjeg broja bolesnika razvija se klinička slika septičkog šoka uz pad krvnog tlaka, ubrzanje pulsa, oliguriju/anuriju, veoma loše opće stanje, poremećaje stanja svijesti, pojačanu sklonost krvarenju te zatajenje organa.

Dijagnostički postupci

Potrebna je hitno dobiti anamnestičke podatke od bolesnika uz cjeloviti fizikalni pregled te posebni osvrt na opće stanje, krvni tlak, puls, tjelesnu temperaturu, auskultaciju srca i pluća, meningitičke znakove, pregled kože i kožnih pregiba, anusa, pregled ždrijela i usne šupljine, eventualni pregled mjesta insercije centralnog venskog katetera (CVK) ili mjesta eventualnih invazivnih zahvata/biopsija. Inicijalna laboratorijska i mikrobiološka obrada (prije započinjanja antimikrobne terapije) obuhvaća: kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku uz obavezni broj neutrofila, biokemijske pretrage (obavezno parametri bubrežne i jetrene funkcije, glukozu u krvi, elektroliti, C-reaktivni protein), koagulacijske parametre, analizu mokraće. Potrebno je utvrditi saturaciju kisika, pH krvi, centralni venski tlak ukoliko je postavljen CVK ili je bolesnik hemodinamski nestabilan, podatke o diurezi, učiniti Rtg srca i pluća, prema kliničkoj slici i druge pretrage (npr. slikovnu obradu trbuha i drugo), uzeti 2 seta hemokultura iz periferne krvne žile te jedan set iz CVK-a ukoliko je postavljen (na anaerobne i aerobne bakterije te gljive), urinokulturu, bris ždrijela i nosa, sputum, briseve suspektnih mjesta (mjesto insercije CVK, kožnih lezija i drugo), u slučaju proljeva koprokulture te stolicu za utvrđivanje toksina *C. difficile*.

Liječenje

Bolesnici s NV najčešće se liječe u bolnici perenteralnom primjenom antimikrobnih lijekova. Znatno rjeđe, ukoliko procijenjeni rizik nije velik te ukoliko bolesnici žive blizu bolnice te imaju osiguranu komunikaciju s hematologom, mogu se primijeniti peroralni lijekovi u kućnim uvjetima uz česte kontrole specijalista.

Inicijalna terapija i postupanje bolesnika s NV u bolničkim uvjetima obuhvaćaju:

1. **empirijski primijeniti jedan od sljedećih širokospektarnih antibiotika** koji djeluju i protiv veoma patogenih, uglavnom Gram- bakterija kao što je *Pseudomonas aeruginosa*: piperacilin s tazobaktamom 4 x 4.5 g iv; meropenem 3 x 1 g iv; imipenem sa cilastatinom 4-6 x 500 mg iv; cefepim (cefalosporin 4. generacije) 3 x 2 g iv. Potrebno je voditi računa o mogućoj nefrotoksičnosti i hepatotoksičnosti lijekova te uvažavati „mikrobiološko stanje“ u dotičnoj ustanovi .

2. u empirijsku terapiju jednom od gore navedenih lijekova potrebno je odmah dodati i **vankomicin** (koji djeluje na Gram + bakterije, uključujući i one rezistentne na uobičajene antibiotike) u dozi od 2 x 1 g iv. ukoliko postoji klinička sumnja na postojanje infekcije katetera ili infekcije kože i mekih tkiva; ukoliko je poznata kolonizacija ili ranija infekcija rezistentnim sojevima stafilokoka i streptokoka; ukoliko je identificiran Gram + uzročnik iz hemokulture prije nego li je poznata konačna identifikacija mikroorganizma, odnosno antibiogram; ukoliko bolesnik ima teški mukozitis (gradus III ili više); ukoliko postoji klinička slika sepse i septičkog šoka. Ukoliko postoji značajnije oštećenje bubrežne funkcije, budući da je vankomicin nefrotoksičan, u liječenje se umjesto njega može uključiti teikoplanin – prve 3 doze 400 mg iv svakih 12 sati, nakon toga 400 mg iv. svakih 24 h

3. u liječenje uvesti antimikotik **flukonazol** 200-400 mg iv.

4. odmah započeti sa **suportivnim mjerama**: adekvatna hidracija s nadzorom nad diurezom, „sterilna“ ishrana, smještaj u „obrnutu“ izolaciju, primjena antipiretika, filgrastima 1-2 amp. s.c/dan (ampula od 30 mil.i.j.) uz napomenu da je kod utvrđene akutne mijeloične leukemije ili sumnje na nju potrebna procjena mogućeg rizika i štete kod primjene ovog lijeka.

Ukoliko je nakon 48-72 h bolesnik i dalje febrilan, pokušava se **optimalizirati primjenjenu antimikrobnu terapiju** (empirijska primjena vankomicina ili drugih antibiotika koji djeluju na multirezistentne Gram + bakterije ukoliko oni do tada već nisu primijenjeni; pridodavanje aminoglikozida npr. amikacina ili drugo).

Ukoliko je bolesnik i dalje febrilan u slijedećih 48 do 72 sata obično se empirijski započinje primjenjivati neki od potentnih antimikotika (npr. kaspofungin, vorikonazol).

Naravno, ukoliko se u bilo kojem trenutku uspije izolirati uzročnik terapiju treba nastaviti prema nalazu antibiograma.

Antivirusni lijekovi ne preporučuju se u rutinskoj primjeni, osim ako virusna infekcija nije izrazito suspektna klinički ili dokazana laboratorijski.

Antimikrobna terapija najčešće se primjenjuje dok bolesnik ne postane afebrilan i dok se broj leukocita/neutrofila ne oporavi, najkraće 8-10 dana.

Prognoza

Febrilne neutropenije koje se razriješe unutar 7 dana su lakše i imaju dobru prognozu, dok one koje traju dulje od 7 dana imaju veći morbiditet i mortalitet. Razvoj septičkog šoka povezan je s visokom smrtnosti.

4. SEPSA I SEPTIČKI ŠOK

Definicija

Sepsa je težak patofiziološki poremećaj uzrokovan sustavnom infekcijom organizma infektivnim uzročnicima (bakterije, gljive) koji su ušli u cirkulaciju. Kao odgovor organizma na sepsu nastaje sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) koji je tradicionalno bio definiran s barem dva od slijedećih kriterija: tahikardija (broj otkucaja srca veći od 90 u minuti), tjelesna temperatura manja od 36°C ili veća od 38°C, tahipneja (broj udisaja veći od 20 u minuti) ili parcijalni tlak ugljik-dioksida u krvi manji od 4.3 kPa (32 mm Hg), broj bijelih krvnih stanica manji od 4000 stanica u 1 mm³ ili veći od 12000 stanica u 1 mm³ ili pak prisutnost više od 10% nezrelih neutrofila. Najteža manifestacija sepse je seprtički šok sa generaliziranom hipoperfuzijom tkiva i krvožilnim urušajem.

Etiopatogeneza

Različite Gram -, ali i Gram + bakterije, kao i gljivični uzročnici uzrok su sepse i septičkog šoka. Lokalizacija infekcije može biti u bilo kojem dijelu tijela. Bolesnici s hematološkim malignim bolestima prolaze intenzivne citotoksične kemoterapijske protokole koji uzrokuju dugoročne neutropenije s visokim rizikom od infektivnih komplikacija. Sepsa je čest sindrom kojeg uzrokuju ozbiljne infekcije u tih bolesnika, a ostaje vodeći uzrok smrtnosti kod imunokompromitiranih bolesnika. Stoga, optimalizacija u dijagnostici sepse može poboljšati ishod liječenja. Patogeni mikroorganizmi te posebno toksini koje oni luče uzrokuju oštećenje tkiva i upalnu reakciju izravnim citotoksičnim učincima upalnih medijatora i mikrobnih toksina, a dolazi i do poremećaja mikrocirkulacije i makrocirkulacije, prijenosa kisika i oksigenacije tkiva. Upalne stanice, oštećenje i aktivacija endotelnih stanica dovode do povećane propusnosti krvnih žila čime se stvaraju dodatni faktori koji pridonose organskoj disfunkciji. Intersticijski edem, kapilarna mikroembolizacija ili miokrotrombi i gubitak regulacije mikrovaskularnog protoka krvi dovodi do neusklađene perfuzije s padom periferne vaskularne rezistencije i mogućim razvojem šoka. Smanjenje vaskularne rezistencije je djelomično kompenzirano povećanjem frekvencije srca (povećano lučenje hormona srži nadbubrega). Važan faktor patofizioloških promjena je smanjenje oksigenacije tkiva. Osim ograničenje globalnog prijenosa kisika (respiratorne smetnje, smanjenje minutnog volumena srca i anemija), neadekvatna regionalna perfuzija kisikom vjerojatno je važan faktor u patogenezi septičkog šoka. Sve to dovodi do teškog oštećenja vitalnih organa (srce, bubreg, jetra, mozak, pluća). Septički šok i višeorgansko zatajenje često su povezani sa sistemskom aktivacijom koagulacije i fibrinolize, što doprinosi fibrinskom taloženju i nastanku potrošne koagulopatije.

Simptomi i znaci

Klinička je slika sepse dvojako određena. Na jednoj su strani znaci infekcije, a na drugoj znaci sustavnog odgovora organizma. Osnovno upalno zbivanje može biti u svakome organskom sustavu pa će znaci bolesti biti različiti. Ako je riječ primarno o upali pluća, pojavit će se znakovi dispneje, tahipneje, kašlja, bolova u prsima. Ako je riječ o upali mokraćnih puteva, dominirat će bolovi u slabinama, zimice, tresavice, učestalo mokrenje, disurične smetnje. Ako je pak riječ o intraabdominalnom upalnom procesu uz opće znakove pojavit će se bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje, zatvor stolice ili pak proljevi, napuhanost. Primarni upalni proces koji uzrokuje sepsu može biti i u krvožilnom sustavu (septički tromboflebitis, endokarditis), živčanom sustavu (gnojni meningitis), kao i u koži i potkožnom tkivu (furunkuli, karbunkuli, flegmone). Sama infekcija CVK-a može biti uzrokom sepse, posebno Gram + mikroorganizmima, ali i gljivičnim uzročnicima.

Najčešće je prisutan febrilitet uz pogoršanje općeg stanja, takikardija, tahipneja. U slučaju razvoja cirkulacijskog urušaja dolazi do pada krvnog tlaka, oligurije/anurije, poremećaja stanja svijesti te simptoma zatajenja organa.

Dijagnostički postupci

Dijagnoza se sepse postavlja na osnovi klinički jasno prisutne infekcije nekoga organskog sustava te uz znake sustavnog odgovora organizma kako je gore objašnjeno. Postoji cijeli niz mogućih kliničkih znakova sepse, kao i cijeli niz mogućih laboratorijskih poremećaja u krvnoj slici, serumskim elektrolitima, acidobaznom statusu, kalcitoninu i laktatima, koagulacijskim nalazima, glukozi, ureji, kreatininu, bilirubinu, povišenim upalnim parametrima (CRP), no ni jedan klinički znak ni laboratorijski parametar nije patognomoničan za sepsu. Laboratorijski su parametri korisniji u praćenju bolesnika i prosudbi liječenja nego u samoj dijagnostici sepse. Uvijek treba uzeti uzorke za bakteriološke analize, ponajprije hemokulture, i to tri do šest uzoraka (aerobnih i anaerobnih) u razmaku od petnaest do trideset minuta, a uz to uzeti prema kliničkoj slici, kulturu mokraće, sputuma, likvora, stolice, bris ždrijela, nosa, kožnih promjena, analne regije; možebitne punktate poslati također na bakteriološku analizu (ascites, pleuralni izljev, perikardijalni izljev).

Za utvrđivanje septičkog šoka potrebno je hemodinamsko praćenje (krvni tlak, puls, CVT, diureza i drugo).

Liječenje

Osnovni je cilj u liječenju sepse eradikacija upalnog žarišta. Kako su sepsa i septički šok najčešće u hematologiji udruženi s NV, onda se i **antimikrobno liječenje** načelno svodi na ono opisano u poglavlju o NV. Naravno, jednako je važno **ostalo suportivno liječenje te u septičkom šoku liječenje samog cirkulacijskog urušaja (nadoknada volumena kristaloidima i koloidima, inotropna potpora), korekcija elektrolitskog i acido-baznog statusa, oksigenacija, transfuzijsko liječenje, zbrinjavanje organskog zatajenja i drugo.** Nad svim bolesnicima potreban je intenzivni medicinski nadzor i monitoriranje svih vitalnih funkcija. Bolesnike sa septičkim šokom potrebno je liječiti u Jedinicama intenzivnog liječenja.

Prognoza

Načelno, smrtnost u septičkom šoku kreće se oko 40% (od 10-90%), ovisno o kojoj je skupini bolesnika riječ. Što se ranije započne liječenje preživljavanje je bolje.

5. DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA

Definicija

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) ili potrošna koagulopatija je teški poremećaj zgrušavanja nastao kao posljedica aktivacije sustava zgrušavanja što najprije dovodi do tromboza diljem mikrocirkulacije te posljedične potrošnje trombocita, čimbenika zgrušavanja i snažne fibrinolize, što pak vodi u daljnja krvarenja. Radi se o jednom od mikroangiopatskih poremećaja. Uvijek je sekundarna pojava. Klinički se može odvijati kao akutan (češće) ili kronični proces.

Etiopatogeneza

DIK može uzrokovati svako veće oštećenje tkiva, infekcije, vaskularni i imunološki poremećaji, komplikacije trudnoće i drugi uzroci. DIK može komplicirati tijek bilo kojeg zloćudnog tumora hematopoetskog tkiva, ali se ipak najčešće susreće u početnoj fazi akutne promijelocitne leukemije (M3). Pokretač patofizioloških zbivanja u zloćudnim tumorima najčešće su oslobađanje tkivnog faktora, TNF-a, različitih proteaza, oštećenje endotela raznim endotoksinima i citokinima, kao i teška hipoksija i acidoza.

Simptomi i znaci

DIK je vrlo dinamičan i težak poremećaj. Težina komplikacija koje mogu nastati na organima ovise o uzroku i brzini samih promjena koje su uzrokovale DIK. Ako je aktivacija koagulacije i fibrinolize spora, stvaraju se prokoagulantne tvari u suvišku pa kliničkom slikom prevladava tromboza. Sve dok je jetra u stanju kompenzirati potrošnju čimbenika koagulacije, a koštana srž istodobno održava dovoljan broj trombocita neće nastupiti klinički znakovi krvarenja. To je slika kroničnog kompenziranog DIK-a, a očituje se slikom tromboze u venskom ili arterijskom sustavu. Ako je aktivacija koagulacije i fibrinolize iznimno brza klinička slika pokazuje znakove akutnog dekompenziranog DIK-a: uz intravaskularnu koagulaciju te simptome zahvaćenih organa (akutno bubrežno zatajenje, ARDS, simptomi SŽS i drugo) vrlo brzo nastupa deplecija broja trombocita, fibrinogena, protrombina i faktora zgrušavanja V i VII. Djelovanjem plazmina nastaju fibrinski degradacijski produkti. Posljedica je teško krvarenje i izrazita sklonost krvarenju iz rana, okoline centralnog venskog katetera te krvarenja iz tkiva. Zbog promjena u mikrocirkulaciji nastaje hemolitička anemija.

Dijagnostički postupci

Laboratorijski nalazi su varijabilni i ovise o uzroku i težini krvarenja. Najčešće su prisutni trombocitopenija i hemolitička anemija. U razmazu krvne slike često su prisutni fragmentirani eritrociti (shistociti) zbog njihova oštećivanja u mikrocirkulaciji. Snižena je koncentracija fibrinogena, a produženi su testovi probiranja sustava zgrušavanja - protrombinsko vrijeme (PV) te aktivirano parcijalno trombinsko vrijeme (APTV). Razina D-dimera i produkata razgradnje fibrinogena (FDP) je povećana. U akutnom DIK-u izrazito je snižena razina endogenih inhibitora koagulacije kao što je antitrombin III (loš prognostički znak).

Liječenje

Liječenje osnovne bolesti od izuzetne je važnosti. Također, potrebno je simptomatsko liječenje koje obuhvaća **nadomještanje čimbenika zgrušavanja, fibrinogena (primjena svježe smrznute plazme, krioprecipitata), u teškim oblicima i antitrombina III, kao i trombocita te deplazmatiziranih, eritrocita**. U DIK-u izazvanom akutnom promijelocitnom leukemijom mogu se koristiti i preparati niskomolekularnog heparina. Simptomatski se liječi oštećenje organa.

Prognoza

Ovisi o etiologiji, pravovremenoj dijagnozi i liječenju DIK-a. Prognoza je načelno loša, a smrtnost doseže 50-80%.

6. TROMBOTIČKA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA

Definicija

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je mikroangiopatija karakterizirana stvaranjem mikrotromba diljem mikrocirkulacije dovodeći do hemolitičke anemije, trombocitopenije i neurološke simptomatologije.

Etiopatogeneza

Bolest je nedovoljno poznate etiologije. U jednog broja bolesnika mogu se naći protutijela protiv ADAMTS13 metaloproteinaze koja inače u fiziološkim uvjetima dovodi do cijepanja velikih polimera von Willebrandovog faktora. Postojanje spomenutih protutijela na neki način može pokrenuti patofiziološka zbivanja u ovoj mikroangiopatiji i tada predstavlja autoimunu bolest. TTP može biti primarna bolest ili pak sekundarna komplikacija u sklopu drugih oboljenja, npr. različitih zloćudnih, infektivnih ili imunoloških bolesti, liječenja kemoterapijom ili radioterapijom ili pak trauma.

Stvoreni mikrotrombi opstruiraju male krvne žile mozga, bubrega te drugih organa izazivajući ishemiju i infarkte u navedenim organima te aktivaciju različitih citokina. Hemoliza nastaje zbog mehaničkog oštećenja eritrocita u malim krvnim žilama koje su opstruirane trombima. Trombocitopenija je potrošne prirode.

Simptomi i znaci

TTP se očituje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičnom anemijom te različitim neurološkim simptomima (npr. glavobolje, smetnje vida, epileptički napadi, poremećaji svijesti, motorički ispadi i drugo), a mogu biti prisutni bolovi u trbuhu, vrućica te određeni stupanj bubrežnog zatajenja.

Dijagnostički postupci

Uvijek su prisutni hemolitička anemija (nije autoimuna), trombocitopenija, izrazito povišena mliječna dehidrogenaza. Fibrinogen, PV i APTV su uglavnom u granicama referentnih vrijednosti, a u krvnom razmazu nalazimo shistocite. Koštana srž je hipercelularna. Magnetska rezonanca mozga može pokazivati mikrotrombe. Protutijela protiv ADAMTS13 metaloproteinaze važna su u dijagnostici bolesti, ali se još uvijek ne određuju rutinski.

Liječenje

U liječenju bolesti najvažnija je **hitna plazmafereza** koja je značajno poboljšala preživljavanje i popravila prognozu bolesnika. Ovaj se postupak obično ponavlja više puta, do regresije simptoma i znakova bolesti. Ovim postupkom plazmu bolesnika zamjenjujemo plazmom zdravog davaoca čime često dolazi do brzog i dramatičnog poboljšanja, što je vjerojatno uzrokovano odstranjivanjem spomenutih protutijela iz organizma. Na žalost, jedan dio bolesnika ne reagira povoljno na plazmafereze, što je prognostički loše. S njom treba započeti čim postoji opravdana sumnja na ovu bolest. Primjenjuje se i **imunospresivna terapija**, (glukokortikoidi, imunoglobulini, rituximab tj. anti-CD20 protijela, vincristin). Važna je i terapija podležće bolesti ukoliko ona postoji. Mogu se tijekom bolesti primijeniti i lijekovi koji inhibiraju funkciju krvnih pločica, kao što su acetilsalicilna kiselina (aspirin) i dipiridamol, ali njihova je djelotvornost nesigurna.

Prognoza

Neliječena TTP dovodi do visoke stope mortaliteta i do 90%. Ako se pravovremeno adekvatno liječi, izlječiva je za većinu bolesnika, ali u trećine od njih doći će do relapsa čiju učestalost možemo smanjiti povremenom primjenom svježije smrznute plazme.

7. HIPERVISKOZNI SINDROM I LEUKOSTAZA

Definicija

Hiperviskozni sindrom (HS) je klinički izričaj povećane viskoznosti krvi. Među češćim je hitnim stanjima u hematologiji.

Etiopatogeneza

Povećana viskoznost krvi pojavljuje se kao posljedica:

- povećane koncentracije proteina u krvi, prvenstveno monoklonskih imunoglobulina (multipli mijelom, Waldenstromova makroglobulinemija)
- povećanog volumena eritrocita (policitemija vera)
- povećanog broja leukocita, tj. njihovih nezrelih prekursora- blasta (akutne leukemije, znatno rjeđe kronična mijeloična leukemija s velikim brojem blasta). Ovaj oblik HS nazivamo i **sindrom leukostaze** ili samo **leukostaza**. Obično se razvija kada broj blasta u krvi premašuje $50 \times 10^9/L$ te kada se njihov broj brzo povećava.

Zbog povećane viskoznosti krvi dolazi do usporavanja cirkulacije u malim krvnim žilama što dovodi do simptoma i znakova bolesti, a krvne žile koje su prekrpane staničnim elementima mogu i pucati što dovodi do mikrokrvarenja, naročito u plućima i mozgu.

Simtomi i znaci

Klinička slika HS koji nastaje zbog povišene koncentracije imunoglobulina svodi se na neurološku simptomatologiju - glavobolju, konfuziju, poremećaje svijesti, smetnje vida, moguće i sklonost krvarenju te sliku popuštanja srca.

U bolesnika s policitemijom verom uglavnom se javlja glavobolja, različiti neurološki simptomi, smetnje vida, povišen krvni tlak, pletora, svrbež kože, sklonost trombozama, naročito u arterijskom sustavu.

Konačno, zbog povišenog broja leukocita (naročito nezrelih prekursorskih stanica tj. blasta) javljaju se različiti gore navedeni neurološki poremećaji (cerebralna leukostaza); zbog nakupljanja nezrelih leukocita u plućima javljaju se zaduha, tahipneja, kašalj i otežano disanje, iskašljavanje krvi s respiratornom insuficijencijom te auskultatornim nalazom krepitacija nad plućima (plućna leukostaza), a mogu se javiti i smetnje vida zbog retinalnih krvarenja.

Dijagnostički postupci

Krvna slika i biokemijski nalazi, udruženi s kliničkom slikom obično su dostatni za postavljanje dijagnoze HS. Pažnju treba obratiti na povišen broj eritrocita, povišenu koncentraciju hemoglobina i povećane vrijednosti hematokrita (policitemija vera), povišen broj leukocita i blasta u perifernoj krvi (leukostaza), kao i povišenu koncentraciju imunoglobulina IgG, IgM, IgA u serumu (multipli mijelom, Waldenstromova makroglobulinemija). U multiplom mijelomu i Waldenstromovoj makroglobulinemiji viskoznost krvi je povišena, možemo dokazati i monoklonalni protein (elektroforeza serumskih proteina, imunofiksacija seruma), a koagulacijski testovi probira mogu biti narušeni.

Kod plućne leukostaze radiološki na plućima nalazimo obostrane intersticijske infiltrate te hipoksemiju u plinskoj analizi arterijske krvi.

Liječenje

Osnovu liječenja HS izazvanog povišenom koncentracijom imunoglobulina čine **hitne plazmafereze** kojima se uklanja monoklonalni protein iz krvi. U policitemiji veri vrše se **venepunkcije** kojima otklanjamo najčešće 400-500 ml krvi (uz moguće istovremeno dodavanje

istog volumena izotonične fiziološke otopine) što se ponavlja svakog dana ili svakog drugog dana do nestanka simptoma i normalizacije hematokrita ($<0,45$). Kod leukostaze hitno treba započeti s **leukaferezama** (kojima se iz krvi odstranjuju leukociti/blasti) i obilnijom hidracijom izotoničnom fiziološkom otopinom. Ako nije moguće primijeniti leukaferezu, također se mogu vršiti vene-punkcije uz odstranjivanje krvi te nadoknadu jednakog volumena izotonične fiziološke otopine. Također, hitno treba pristupiti **citoredukciji** citostaticima (hidroksiureja ili pak intenzivna kemoterapija). S transfuzijama deplazmatiziranih eritrocita u HS treba biti veoma oprezan, budući da one dodatno povećavaju viskoznost krvi. Sve ove mjere sprovodimo do nestanka kliničke slike HS i poboljšavanja nalaza.

Prognoza

Mortalitet od HS je i do 40% u mijeloproliferativnim bolestima. Smrtni ishod najčešće nastaje zbog manjka kisika. Bolesnici s HS koji boluju od multiplog mijeloma, Waldenstromove makroglobulinemije, a naročito policitemije vere, imaju dobru prognozu ukoliko se rano prepoznaju i adekvatno liječe.

8. KOMPRESIJA KRALJEŽNIČKE MOŽDINE I PARAPAREZA

Definicija

Uslijed hematološkog tumora može doći do kompresije kralježničke moždine i razvoja parapareze. Ukoliko se stanje hitno ne prepozna te nekim od vidova liječenja ne odstrani sama kompresija, dolazi do nepovratnog oštećenja leđne moždine i trajnog neurološkog defekta.

Etiopatogeneza

Hematološki tumor može se širiti iz samih kralježaka ili paravertebralnog tkiva i utiskivati se u kralježnički kanal ili pak rijetko može nastati u strukturama koje se nalaze unutar kralježničkog kanala. Ipak, kompresija kralježničke moždine i parapareza najčešće nastaju zbog kolapsa nekog od kralježaka (najčešće torakalnih ili lumbosakralnih) koji je infiltriran samom bolesti. Najčešće je to multipli mijelom, rjeđe limfom ili neka druga hematološka novotvorina.

Simptomi i znaci

Bolesnik se danima ili tjednima može žaliti na parestezije u donjim ekstremitetima uz postupni gubitak mišićne snage. Ponekad simptomi nastupaju naglo, u svega nekoliko sati. Konačno bolesnik postaje potpuno paraplegičan. Često dolazi do nemogućnosti kontrole mokrenja i defekacije.

U fizikalnom nalazu dominiraju ispadi osjeta te mlohava parapareza.

Dijagnostički postupci

Najvažnije je odmah učiniti magnetsku rezonancu ili kompjuteriziranu tomografiju područja kralježnice u kojem je suspektna lezija detektirana temeljem neurološkog pregleda.

Liječenje

Metoda izbora je **hitan neurokirurški zahvat** kojim se mora izvršiti hitna dekompresija kralježničke moždine! U slučaju da se to nikako ne može učiniti iz bilo kojeg razloga, u obzir dolazi i **hitna radioterapija** zahvaćenog područja. Mogu se dati i **glukokortikoidi** u akutnoj fazi.

Prognoza

Prognoza može biti dobra i neurološki oporavak je moguć ako se poremećaj odmah prepozna i liječenjem izvrši hitna dekompresija kralježničke moždine, unutar prvih 24-48 sati. Ukoliko se zakasni s dekompersijom, neurološka oštećenja su obično ireverzibilna.

9. KRIZA U ANEMIJI SRPASTIH STANICA

Definicija

Tijek anemije srpastih stanica, koja nastaje zbog zamjene aminokiseline glutamina valinom u beta lancu globina te posljedičnim ekscesivnim stvaranjem patološkog hemoglobina S (HbS), u homozigotnih bolesnika je nerijetko kompliciran kliničkom krizom koja može neposredno ugrožavati život te zahtjeva hitno liječenje.

Etiopatogeneza

Iako kriza može započeti bez jasnog uzroka, često joj prethode i precipitiraju njen nastanak infekcija i febrilitet, dehidracija, velike temperaturne razlike ili hladnoća, ekscesivna konzumacija alkohola, menstruacija. U ovim stanjima može doći do slabije oksigenacije tkiva što opet dovodi do pojačanog stvaranja HbS koji precipitira u unutrašnjosti eritrocita zbog čega oni postaju izduljeni i srpasti, a takvi teže kolaju malim krvnim žilama, što dovodi do njihove okluzije i pojave samih kriza.

Simptomi i znaci

Simptomi krize obuhvaćaju bolove u dugim kostima, kralježnici, šakama i stopalima te zglobovima. U teškim krizama može se javiti bol u prsima i zaduha. Čest je febrilitet. Ponekad se u bolesnika može javiti i tkz. sekvestracijska kriza sa sekvestracijom velikog volumena krvi u povećanoj slezeni, dovodeći do hipotenzije i teške anemije, što neposredno ugrožava život. Može se javiti i prijelaz.

Dijagnostički postupci

Najčešće je dijagnoza krize u anemiji srpastih stanica klinička u bolesnika koji od ranije znaju da boluju od ove bolesti. Naravno, u elektroforezi Hb povišen je HbS, praktički bez normalnog adultnog Hb, u nekih bolesnika može se javiti i povišen HbF. Prisutni su znakovi hemolitičke anemije.

Liječenje

Potrebna je hitna hospitalizacija, a ovisno o težini krize i liječenje u jedinicama intenzivne skrbi. Važna je dobra **parenteralna hidracija** jer su bolesnici često dehidrirani (febrilitet, nemogućnost uzimanja tekućine na usta). Često je potrebna **primjena kisika**, ovisno o oksigenaciji krvi. Najčešće je potrebna **analgezija** te primjena **širokospektarnih antibiotika** u slučaju sumnje na infekciju. Zbog anemije često je potrebno primjeniti **transfuzije krvi** uz održavanje HbS ispod 30%. U slučaju prijelaza primjenjuju se alfa-adrenergični stimulatori. U slučaju spleničke sekvestracije, osim transfuzija krvi potrebno je razmotriti i hitnu splenektomiju.

Prognoza

Prognoza ovisi o težini krize te brzini i kvaliteti zbrinjavanja.

10. HEPARINOM INDUCIRANA TROMBOCITOPENIJA

Definicija

Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) je imunološka komplikacija liječenja heparinom obilježena trombocitopenijom te povećanom sklonosti trombozama.

Etiopatogeneza

Bolest je uzrokovana stvaranjem IgG protutijela, usmjerenih protiv kompleksa heparina i trombocitnog faktora PF4 (od engl *Platelet Factor 4*), koja se vezuju za trombocite, uzrokuju njihovu aktivaciju i agregaciju te trombocitopeniju. Ovaj kompleks dovodi i do aktivacije trombina što povećava sklonost stvaranja tromba.

Simptomi i znaci

HIT se manifestira pojavom trombocitopenije nakon primjene nefrakcioniranog (standardnog) heparina, najčešće između 4. i 14. dana nakon uvođenja heparina u liječenje. U bolesnika koji su već prethodno u životu dobivali heparin trombocitopenija može nastati i vrlo rano, već nakon 1. i 3. dana nakon započinjanja liječenja heparinom. Vrlo je rijetko, ali moguće da HIT nastane i nakon primjene niskomolekularnog heparina. Težina trombocitopenije je različita, obično trombociti padnu do razine od $50 \times 10^9 / L$, a rjeđe mogu pasti i isod $20 \times 10^9 / L$ uz pojavu hemoraške diateze. Tromboze u arterijskom ili venskom sustavu javljaju se u 10-15% bolesnika. Tromboze u mikrocirkulaciji mogu uzrokovati tešku gangrenu ekstremiteta.

Dijagnostički postupci

U svih bolesnika koji se liječe heparinom u kojih broj trombocita padne sa normalnih vrijednosti na vrijednosti isod $100 \times 10^9 / L$ ili pak za $\geq 30-40\%$ od inicijalne vrijednosti trombocita te, naravno, ako uz to još postoje i trombotski događaji treba posumnjati na HIT. Protutijela usmjerena protiv PF4, koji se mogu dokazati ELIS-om, potvrđuju dijagnozu.

Liječenje

Hitno treba **prekinuti liječenje heparinom!** Ukoliko je potrebno, u liječenje treba uvesti **alternativne antikoagulacijske lijekove** kao što su inhibitori trombina (npr. rekombinantni hirudin, argatroban) ili danaparoid prema uputama proizvođača. Zbog tromboze ekstremiteta ponekad je potrebna amputacija.

Nakon ukidanja heparina broj trombocita obično se oporavlja unutar 5 dana.

Prognoza

Uglavnom ovisi o težini eventualnih trombotskih komplikacija.

Potrebno je pravovremeno prepoznati bolest i ukloniti heparin iz liječenja.

11. PREDUZIRANJE HEPARINOM

Učinak standardnog heparina kontrolira se uz pomoć aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV). Terapijska širina tj. referalni interval iznosi 1,5-2x od prosječne normalne kontrole. Vrijeme poluživota heparina nakon i.v. davanja iznosi 1-2 sata.

Načelno, ako postoji predoziranje standardnim (nefrakcioniranim) heparinom, a da pri tome nema znakova krvarenja, potrebno je **prekinuti infuziju heparina** i kontrolirati APTV nakon 0,5-1 sat; ponovno se započinje s heparinom u nižoj dozi kada je APTV u granicama normale.

Ukoliko postoje znakovi krvarenja, prestaje se s infuzijom heparina te ukoliko je krvarenje i dalje prisutno tj. ugrožava bolesnika, primjenjuje se **protamin-sulfat** kao spora i.v. injekcija, a prema uputama proizvođača, pazеći da se ne prekorači maksimalna doza (40 mg/injekciji).

12. PREDOZIRANJE VARFARINOM

Preparati varfarina, koji su antagonisti vitamina K, danas su u širokoj primjeni kao trajna antikoagulantna terapija zbog različitih indikacija. Njihov učinak, tj. postizanje terapijske širine (najčešće se ona kreće između 2-3,5) mjeri se i prati uz pomoć protrombinskog vremena (PV), odnosno *International normalized ratio*- INR-a koji se izvodi iz PV-a.

Pri sumnji na predoziranje preparatom varfarina potrebno je ustanoviti koliki je INR te da li postoje znakovi krvarenja.

Lijekovi koji se danas najčešće koriste u zbrinjavanju predoziranja protrombina su: **tvornički preparat protrombinskog kompleksa, svježa smrznuta plazma te vitamin K** (djeluje odgođeno posebno kada se primjeni na usta te je potrebno dulje vrijeme kako bi se ponovo INR doveo u terapijsku širinu).

Jedan od načina zbrinjavanja bolesnika prikazan je u Tablici 3.

Tablica 2. Zbrinjavanje bolesnika predoziranih preparatima varfarina (modificirano prema: Prowan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J: *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, Oxford University Press. Second Edition, 2006; str. 522)

INR	Način zbrinjavanja
➤ 7,0	Ako nema krvarenja zaustaviti varfarin i razmotriti peroralnu primjenu jedne doze oralnog vitamina K (5-10 mg) ako je povišen rizik krvarenja, kontrolirati INR
4,5-7,0	Ako nema krvarenja, zaustaviti varfarin, kontrolirati INR
➤ 4,5	Ako postoji opasno krvarenje, primijeniti preparat protrombinskog kompleksa (obratiti pozornost na upute proizvođača) ili svježu smrznutu plazmu (10-15 ml/kg za odraslu osobu), razmotriti i.v. davanje jedne doze preparata vitamina K (2-5 mg)
➤ 4,5	U slučaju manje opasnog krvarenja (npr. epistaksa, blaga hematurija) zaustaviti varfarin na najmanje 1 dan ili dulje te razmotriti davanje jedne doze i.v. preparata vitamina K (0,5-2 mg)
2,0-4,5	Ukoliko postoji krvarenje, pokušati otkriti lokalni razlog krvarenja, reducirati dozu varfarina ako je potrebno, primijeniti svježu smrznutu plazmu ili preparat protrombinskog kompleksa u slučaju ozbiljnih i po život opasnih krvarenja

POPIS LITERATURE

1. Hoffmann, R. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 6th Ed, Churchill Livingstone, London, 2012.
2. Labar B, Hauptmann E. *Hematologija*, 4. izdanje, Ljevak, Zagreb, 2007.
3. Prowan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, 2nd Ed, Oxford University Press, London, 2006.
4. Šamija M, Nemet D. *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika*, 1. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
5. Dobrila-Dintinjana R, Redžović A, Valković T, Ilijić V, Vanis N. *Emergencies in oncology and hematology*. Medicina Fluminensis 2013; 49:405-413.
6. Valković T, Pilčić G, Duletić-Naćinović A, Host I, Petranović D. *Treatment of neutropenic fever in patients with malignancies*. Medicina Fluminensis 2015; 51:347-352.